

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-103732

(P2000-103732A)

(43)公開日 平成12年4月11日(2000.4.11)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード*(参考)

A 6 1 K 9/30

A 6 1 K 9/30

47/30

47/30

C

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平11-212264

(22)出願日 平成11年7月27日(1999.7.27)

(31)優先権主張番号 特願平10-211678

(32)優先日 平成10年7月28日(1998.7.28)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72)発明者 石橋 隆

大阪府堺市長曾根町545下野池住宅12-103

(72)発明者 久保 博昭

兵庫県神戸市須磨区妙法寺竹向693-1

(72)発明者 吉野 廣祐

大阪府吹田市山田西2-8-A9-101

(72)発明者 溝邊 雅一

大阪府高槻市南大樋町29-5

(74)代理人 100076923

弁理士 箕浦 繁夫

(54)【発明の名称】 腸内適所放出型製剤

(57)【要約】

【課題】 胃内では全く薬物を放出しないが、胃排出後、一定時間経過し、製剤が腸内の所望の部位に達すると共に速やかに薬物を放出させることができる腸内適所放出型製剤を提供する。

【解決手段】 薬物含有芯物質が、疎水性有機化合物-腸溶性高分子混合皮膜で被覆されてなる腸内適所放出型製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物含有芯物質が、疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜で被覆されてなる腸内適所放出型製剤。

【請求項2】 疎水性有機化合物が、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドおよび水素添加されていてもよい天然油脂からなる群から選ばれる1種または2種以上であり、腸溶性高分子が、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系共重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、シェラックからなる群から選ばれる1種または2種以上である請求項1記載の腸内適所放出型製剤。

【請求項3】 炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸が、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸またはベヘン酸であり、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールが、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコールまたはベヘニルアルコールであり、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドが、ステアリン酸トリグリセリド、ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリドまたはラウリン酸トリグリセリドであり、水素添加されていてもよい天然油脂が、硬化ひまし油、硬化ヤシ油または牛脂であり、腸溶性セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースまたはエチルヒドロキシエチルセルロースフタレートであり、腸溶性アクリル酸系共重合体が、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体またはアクリル酸メチル・メタアクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体であり、腸溶性マレイン酸系共重合体が、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体またはアクリル

ル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体であり、腸溶性ポリビニル誘導体が、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレートまたはポリビニルアセトアセタールフタレートである請求項2記載の腸内適所放出型製剤。

【請求項4】 疎水性有機化合物がステアリン酸であり、腸溶性高分子がメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体である請求項1記載の腸内適所放出型製剤。

【請求項5】 疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜の疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率が、30：70～80：20の範囲内である請求項1～4のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤。

【請求項6】 疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜の被覆率が20～100重量%の範囲内である請求項1～5のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤。

【請求項7】 日局崩壊試験第一液中では、少なくとも5時間薬物を放出せず、同第二液中では少なくとも2時間薬物を放出しない請求項1～6のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤。

【請求項8】 疎水性有機化合物および腸溶性高分子を同一の溶媒に溶解させた溶液をコーティング液とし、これを薬物含有芯物質に噴霧コーティングすることの特徴とする腸内適所放出型製剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬物を大腸等へ選択的に送達し得る腸内適所放出型製剤およびその調製法に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物療法において、潰瘍性大腸炎やクローン病のような消化管内炎症性疾患に対する局所療法、大腸など腸内の特定部位以外では化学分解や酵素分解を受け易いペプチド性薬物や腸内での吸収部位が限定される薬物の経口投与療法などでは、腸内の特定部位に選択的に薬物を送達することが望まれる。

【0003】腸内での選択的な薬物放出を効果的に実現するためには、人の消化管内の物理的・生理的環境および消化管内移動時間を考慮した製剤設計が必要である。消化管内の物理的・生理的環境については、胃内のpHは健康人で通常1.8～4.5、腸内のpHは6.5～7.5とされており、デービスらの広範な調査結果では、人における製剤の胃内滞留時間は0.5～10時間であり、個人差が大きい上に摂食状態や投与される製剤の大きさによってもかなり影響を受けるが、小腸通過時間のばらつきは、比較的小さく、一般に3±1時間とされている（ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース〔Journal of Controlled Release〕、第2巻、27～38頁、1985

年)。

【0004】腸内の特定部位で選択的に薬物を放出させる製剤については、これまでも様々な研究がなされており、腸溶性製剤や徐放性製剤などの他、徐放性製剤に腸溶性皮膜を被覆した製剤(アナリス・オブ・ザ・ニュー・ヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス〔Annals of the New York Academy of Science〕、第618巻、428-440頁、1991年)や、放出開始時間を制御する技術を利用した製剤(ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレットイン〔Chemical & Pharmaceutical Bulletin〕、第40巻、3036-3041頁、1992年;特開平3-72417;特開平6-256166)などが提唱されている。

【0005】しかしながら、腸溶性製剤は小腸上部で急激に薬物放出が開始されるため、薬物が腸内の標的部位に到達するまでにその大部分が吸収または分解によって失われてしまう。また、徐放性製剤は、持続的に薬物が放出されるため、製剤が胃内に滞留する時間や腸内を標的部位まで移動する過程においてかなりの薬物が放出されてしまう。また、徐放性製剤に腸溶性皮膜を被覆することにより、胃内での薬物放出を抑える試みも、標的部位までの腸内通過途上での薬物放出の問題を完全に解決するには至っていない。

【0006】さらに、最近、キトサンやアゾポリマーなど大腸内細菌で特異的に分解するポリマーを用いて医薬活性成分を被覆またはマトリックス状とし、大腸内で選択的に医薬活性成分を放出させる方法が提唱されている(米国特許第5217720号;サイエンス〔Science〕、第233巻、1081-1084頁、1986年)。しかし、この方法は、放出部位選択性において優れるが、ポリマーの分解速度の制御ができないことや、大腸以外の部位への送達は原理的に不可能である。またポリマー自身、使用実績がないため、実用化においては安全性や製造性に多くの課題が残っている。

【0007】一方、疎水性有機化合物を含有する皮膜で被覆された製剤として、ステアリン酸とオイドラギットRSの混合皮膜で被覆された塩酸ジルチアゼム顆粒が知られているが(特開平10-120571)、疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合皮膜で被覆した製剤は知られておらず、また、前記塩酸ジルチアゼム顆粒は、服用後、薬物を徐々に放出させるための徐放性製剤であって、腸内の所望の部位で薬物を放出させることを意図したものではない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、特殊な素材を用いることなく、使用実績のある安全な製剤原料を用い、腸内の任意の部位へ薬物を選択的に送達し得る実用性の高い経口投与用製剤を提供しようとするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため鋭意検討した結果、本発明者らは、薬物含有芯物質を疎水性有機化合物-腸溶性高分子混合皮膜で被覆した製剤は、酸性溶液中では薬物を全く放出しないが、中性または弱塩基性溶液中では、一定時間経過後(ラグタイム)、薬物を速やかに放出するという、特異な放出挙動を示すことを見出し、また、ラグタイムは皮膜の被覆量、疎水性有機化合物と腸溶性高分子の比率を変化させることにより調節できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】本発明の製剤であれば、服用後、胃内のような酸性条件下では薬物を放出せず、胃から排出されpHが中性もしくは弱塩基性になっても、一定時間は全く薬物を放出せず、一定時間経過し、製剤が腸内の所望の部位に達すると共に薬物を放出させることができる。

【0011】すなわち、本発明は、薬物含有芯物質を、疎水性有機化合物-腸溶性高分子の混合皮膜で被覆してなる腸内適所放出型製剤に関する。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明において疎水性有機化合物とは、高分子重合物を除く疎水性の有機化合物のうち、塩形成していないものを意味し、かかる疎水性有機化合物としては、例えば、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド、水素添加されていてもよい天然油脂などが挙げられる。

【0013】炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸としては、例えばステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ベヘン酸等が挙げられ、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールとしては、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等があげられ、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドとしては、上記高級脂肪酸のトリグリセリド、例えば、ステアリン酸トリグリセリド、ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリド、ラウリン酸トリグリセリド等があげられ、水素添加されていてもよい天然油脂としては、硬化ひまし油、硬化ヤシ油、牛脂等が挙げられる。これらのうち、ステアリン酸、パルミチン酸がとりわけ好ましく、ステアリン酸が最も好ましい。

【0014】本発明においては、上記疎水性有機化合物を1種のみならず、2種以上を混合して用いてもよい。

【0015】また、本発明において用いられる腸溶性高分子としては、酸性溶液では溶解しないが、中性、塩基性溶液、例えば、pH5.0以上、好ましくはpH6.

0以上、さらに好ましくはpH6.5以上の溶液に溶解する高分子物質であればよく、かかる腸溶性高分子としては、例えば、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系共重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、シェラック等があげられる。

【0016】上記腸溶性セルロース誘導体の具体例としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート等があげられ、腸溶性アクリル酸系共重合体としては、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットL100、オイドラギットS、いずれもレーム・ファーマ社製）、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットL100-55、レーム・ファーマ社製）、アクリル酸メチル・メタアクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体等が挙げられ、腸溶性マレイン酸系共重合体としては、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体等が挙げられ、腸溶性ポリビニル誘導体としては、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート等が挙げられる。これらのうち、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体が好ましく、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体がより好ましい。

【0017】本発明においては、上記腸溶性高分子を1種のみならず、2種以上を混合して用いてもよい。

【0018】疎水性有機化合物―腸溶性高分子混合皮膜において、疎水性有機化合物と腸溶性高分子の組み合わせとしては、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸―腸溶性セルロース誘導体（例えば、ステアリン酸―ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ステアリン酸―ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ベヘン酸―ヒドロキ

シプロピルメチルセルロースアセテート、ベヘン酸―ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸―腸溶性アクリル酸系共重合体（例えば、ステアリン酸―メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、パルミチン酸―メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、パルミチン酸―メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、ステアリン酸―メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸―腸溶性マレイン酸系共重合体（例えば、ステアリン酸―酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、ステアリン酸―スチレン・マレイン酸無水物共重合体など）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸―腸溶性ポリビニル誘導体（例えば、ステアリン酸―ポリビニルアルコールフタレート、パルミチン酸―ポリビニルアセタールフタレートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸―シェラック（例えば、パルミチン酸―シェラック、ステアリン酸―シェラック、ベヘン酸―シェラックなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール―腸溶性セルロース誘導体（例えば、ステアリンアルコール―ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ステアリンアルコール―ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ベヘン酸―ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ベヘン酸―ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール―腸溶性アクリル酸系共重合体（例えば、ステアリンアルコール―メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、ステアリンアルコール―メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール―腸溶性マレイン酸系共重合体（例えば、ステアリンアルコール―酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、ステアリンアルコール―スチレン・マレイン酸無水物共重合体など）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール―腸溶性ポリビニル誘導体（例えば、ステアリンアルコール―ポリビニルアセタールフタレートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール―シェラック（例えば、ステアリンアルコール―シェラック、ラウリルアルコール―シェラックなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド―腸溶性セルロース誘導体（例えば、ステアリン酸トリグリセリド―ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、パルミチン酸トリグリセリド―ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド―腸

溶性アクリル酸系共重合体（例えば、ステアリン酸トリグリセリド－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、ステアリン酸トリグリセリド－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－腸溶性マレイン酸系共重合体（例えば、ステアリン酸トリグリセリド－酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、ステアリン酸トリグリセリド－スチレン・マレイン酸無水物共重合体など）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－腸溶性ポリビニル誘導体（例えば、ステアリン酸トリグリセリド－ポリビニルアルコールフタレート、パルミチン酸トリグリセリド－ポリビニルアセタールフタレートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－シェラック（例えば、パルミチン酸トリグリセリド－シェラック、ステアリン酸トリグリセリド－シェラックなど）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性セルロース誘導体（例えば、硬化ヒマシ油－ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、牛脂－ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性アクリル酸系共重合体（例えば、硬化ヒマシ油－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、牛脂－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性マレイン酸系共重合体（例えば、硬化ヒマシ油－酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、牛脂－スチレン・マレイン酸無水物共重合体など）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性ポリビニル誘導体（例えば、硬化ヒマシ油－ポリビニルアルコールフタレート、牛脂－ポリビニルアセタールフタレートなど）、水素添加されていてもよい天然油脂－シェラック（例えば、硬化ヒマシ油－シェラック、牛脂－シェラックなど）があげられる。

【0019】上記疎水性有機化合物と腸溶性高分子の組み合わせのうち、特に好ましい組み合わせとしては、ステアリン酸－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、パルミチン酸－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、ステアリン酸－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、パルミチン酸－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体などがあげられる。

【0020】本発明の製剤のラグタイム（中性もしくは弱塩基性溶液において、薬物の放出が開始されるまでの時間、すなわち経口投与した場合に、製剤が胃排出されてから薬物の放出が開始されるまでの時間）は、混合皮膜における疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率、混合皮膜の被覆率を調節することにより制御することができる。すなわち、混合皮膜中の腸溶性高分子に対する疎水性有機化合物の比率が高くなるほどラグタイムは延長され、また、混合皮膜の被覆率を大きくするほど

ラグタイムは延長される。

【0021】混合皮膜における疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率は、所望のラグタイムが得られるように自由に選択すればよいが、通常、重量比で5：95～95：5の範囲内であればよく、30：70～80：20の範囲内がとくに好ましい。

【0022】また、混合皮膜の被覆率も、所望のラグタイムが得られるように自由に選択すればよく、芯物質の種類、大きさによっても変動するが、例えば、被覆率（芯物質に対する混合皮膜の重量%）が5～300重量%の範囲内とすればよく、20～100重量%の範囲内が特に好ましい。

【0023】ラグタイムは、第十三改正日本薬局方（以下日局と称す）溶出試験法（パドル法）に従って溶出試験を行い、日局崩壊試験第二液（pH6.8）中で薬物放出が開始されるまでの時間を測定すればよく、当業者であれば、種々の混合比率、被覆率の製剤を調製し、所望のラグタイムが得られるような混合比率、被覆率を容易に決定することができる。また、その際、日局崩壊試験第一液（pH1.2）中では、5時間薬物を放出しないようにすることが好ましい。

【0024】ラグタイムは、所望の薬物送達部位に応じて、自由に設定してやればよいが、本発明の製剤の有効性を発揮させるには、日局崩壊試験第二液（pH6.8）中で少なくとも2時間薬物を放出しないようにする、つまりラグタイムを少なくとも2時間以上とすることが好ましく、より好ましくは3時間以上とするのがよい。

【0025】ラグタイムを約3時間に設定することにより回腸下部、約4時間とすることにより上行結腸、約7時間とすることにより横行結腸付近で薬物の放出が見込まれる製剤を得ることができ、また、より長いラグタイムを設定することにより、大腸下部付近で放出の見込まれる製剤を得ることができる。

【0026】更に、本発明の製剤の混合皮膜中には種々の添加剤が配合されていてもよく、かかる添加剤としては、着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤等も添加することが出来る。

【0027】着色剤としては、例えば食用色素、レーキ色素、カラメル、カロチン、アナット、コチニール、二酸化鉄等のほかレーキ色素とシロップを主体とした不透明着色剤オパラックス（OPALUX）等があり、具体的には食用赤色2号、3号、黄色4号、5号、緑色3号、青色1号、2号、紫1号等の食用アルミニウムレーキ、アナット（ベニノキ由来の天然色素）、カルミン（カルミン酸アルミニウム塩）、パールエッセンス（グアニンを主成分とする）等があげられる。

【0028】隠蔽剤としては、例えば二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、燐酸水素カルシウム、硫酸カルシウム等があげられる。

【0029】可塑剤としては、例えばジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ブチルフタリルブチルグリコレート等のフタル酸誘導体のほか、シリコン油、クエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等があげられる。

【0030】滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ素、等があげられる。

【0031】これらの添加物の添加量や添加時期は、製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができる。

【0032】本発明の製剤の製造法は、目的とする腸内適所放出型製剤が得られれば特に限定されるものではないが、疎水性有機化合物および腸溶性高分子を同一の溶媒に溶解させた溶液をコーティング液とし、これを薬物含有芯物質に噴霧コーティングすることにより容易に得られる。

【0033】コーティング溶液の溶媒としては、疎水性有機化合物および水溶性高分子が共に溶解するようなものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノール（商品名；メチルセロソルブ、片山化学工業製）、2-エトキシエタノール（商品名；セロソルブ、片山化学工業製）等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1、1、1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル等のエステル類、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル類などがあげられる。これらの溶媒は、用いる疎水性有機化合物、腸溶性高分子に応じて選択すればよく、2種以上を適宜配合して用いることもできる。

【0034】この内、とりわけ好ましい溶媒は、アルコール類であり、中でもエタノールがとりわけ好ましい。

【0035】コーティングは既知のコーティング装置を用いて行えばよく、コーティング装置の具体例としては、例えば、流動層コーティング装置、遠心流動層コーティング装置、パンコーティング装置などがあげられる。

【0036】本発明で用いる芯粒子は、薬物単独もしくは薬物および通常この分野で用いられる各種製剤添加物からなり、その形態としては、特に制限がなく、例えば細粒、顆粒などの粒状物の他、錠剤、カプセルなどがあげられる。これらのうち細粒、顆粒もしくは錠剤が特に好ましい。

【0037】薬物としては、経口投与を目的とするものであれば、特に限定されず、例えば、（1）解熱鎮痛消

炎剤（例えば、インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェノン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなど）、（2）ステロイド系抗炎症剤（例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンなど）、（3）抗潰瘍剤（例えば、5-アミノサリチル酸、エカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなど）、（4）冠血管拡張剤（ニフェジピン、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、トラベジル、ジビリダモール、塩酸ジラゼプ、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパリミルなど）、

（5）末梢血管拡張剤（例えば、酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シ克蘭デレート、シンナリジン、ペントキシフィリンなど）、（6）抗生物質（例えば、アンピシリン、アモキシシリン、セファレキシニ、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラルフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフトジジム、セフロキシムナトリウム、アスポキシシリン、リチペナムアコキシル水和物など）、（7）合成抗菌剤（例えば、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピベミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど）、（8）抗ウイルス剤（例えば、アシクロビル、ガンシクロビルなど）、（9）鎮けい剤（例えば、臭化プロバンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサピウム、臭化チメジウム、臭化ブチルスコボラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、*N*-メチルスコボラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピンなど）、（10）鎮咳剤（例えば、ヒベンズ酸チペビジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロベリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなど）、（11）去たん剤（例えば、塩酸ブロムヘキシニ、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインなど）、（12）気管支拡張剤（例えば、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレンナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシプレナリン、塩酸ビルブテロール、硫酸ヘキ

ソプレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなど)、(13) 強心剤(例えば、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなど)、(14) 利尿剤(例えば、フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロラクトン、トリウムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなど)、(15) 筋弛緩剤(例えば、カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、ダントロレンナトリウムなど)、(16) 脳代謝改善剤(例えば、ニセルグリシン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなど)、(17) マイナートランキライザー(例えば、オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシドなど)、(18) メジャートランキライザー(例えば、スルピリド、塩酸クロカブラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど)、(19) β -ブロッカー(例えば、フマル酸ビソプロロール、ピンドロール、塩酸プロブナロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセブトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロールなど)、(20) 抗不整脈剤(例えば、塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アブリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなど)、(21) 痛風治療剤(例えば、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ブコロームなど)、(22) 血液凝固阻止剤(例えば、塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム、(2R, 3R)-3-アセトキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン・マレイン酸塩など)、(23) 血栓溶解剤(例えば、メチル(2E, 3Z)-3-ベンジリデン-4-(3, 5-ジメトキシ- α -メチルベンジリデン)-N-(4-メチルピペラジン-1-イル)スクシナメート・塩酸塩など)、(24) 肝臓疾患用剤(例えば、(±) r-5-ヒドロキシメチル-7-(3, 4-ジメトキシフェ

ニル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]フラン-c-6-カルボン酸ラクトンなど)、(25) 抗てんかん剤(例えば、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピンなど)、(26) 抗ヒスタミン剤(例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシル酸ベポタスチンなど)、(27) 鎮吐剤(例えば、塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど)、(28) 降圧剤(例えば、塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸プラロゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラピジル、N-[6-[2-[(5-ブロモ-2-ピリミジニル)オキシ]エトキシ]-5-(4-メチルフェニル)-4-ピリミジニル]-4-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩など)、(29) 高脂血症用剤(例えば、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウムなど)、(30) 交感神経興奮剤(例えば、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンなど)、(31) 経口糖尿病治療剤(例えば、グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど)、(32) 経口抗癌剤(例えば、マリマスタットなど)、(33) アルカロイド系麻薬(例えば、モルヒネ、コデイン、コカインなど)、(34) ビタミン剤(例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸など)、(35) 頻尿治療剤(例えば、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなど)、(36) アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなど)など、種々の薬物があげられる。

【0038】本発明の製剤であれば、大腸等への薬物送達が可能のため、上記薬物の内、5-アミノサリチル酸、プレドニゾロンなどの潰瘍性大腸炎やクローン病の治療薬が特に好ましく、また、上記薬物以外に、インスリンなどの通常経口投与では用いられないペプチド性薬物を用いることも可能である。

【0039】製剤添加物としては、特に制限されず固形製剤として使用しうるものは全て好適に使用することが出来る。かかる添加物としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロースなどの賦形剤、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキ

シメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどの崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファ化デンプンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤、更にはリン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、或いはオレンジ、ストロベリーなどの香料、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用黄色4号、アルミニウムキレートなどの着色剤、サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸などの矯味剤、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤があげられる。

【0040】芯粒子として細粒や顆粒を用いる場合、これらは、湿式造粒、乾式造粒、レイヤリング造粒、含浸造粒等の既知の造粒法により調製することができる。

【0041】湿式造粒によるときは、常法に従い、薬物と各種製剤添加剤を混合したのち、結合剤溶液を加え、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などで造粒するか、薬物と各種製剤添加剤の混合物に結合剤溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒・整粒すればよい。また、薬物と各種製剤添加剤の混合物を、流動層造粒機、転動攪拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤溶液を噴霧して造粒してもよい。

【0042】乾式造粒によるときは、薬物と各種製剤添加剤との混合物を、ローラーコンパクターおよびロールグラニュレーターなどを用いて造粒すればよい。

【0043】レイヤリング造粒により調製する場合は、遠心流動型造粒機などを用い、転動させた不活性な担体に結合剤溶液を噴霧しつつ薬物（必要であれば各種製剤添加剤と共に）を添加し、担体上に薬物を付着させればよく、この際、結合剤溶液にかえて、油脂、ワックスなどの加熱により溶融する物質（加熱溶融物質）を薬物と共に加熱下に添加して溶融させ、担体上に薬物を付着させてもよい。

【0044】不活性な担体としては、例えば結晶乳糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウム等の糖類もしくは無機塩の結晶、球形造粒物（例えば結晶セルロールの球形造粒物（商品名：アビセルSP、旭化成製）、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物（商品名：ノンパレルNP-5、同NP-7、フロイント社製）、精製白糖の球形造粒物（商品名：ノンパレル-103、フロイント社製）、乳糖と α 化デンプンの球形造粒物等）があげられる。

【0045】含浸造粒によるときは、適当な濃度の薬物溶液と多孔性の担体とを混合し、担体の気孔部中に薬物溶液を充分保持させた後、乾燥させ溶媒を除去させればよい。

【0046】多孔性の担体としては、例えば、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン、富士化学工業製）、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライト、エーザイ製）などがあげられる。

【0047】芯物質として、錠剤を用いる場合には、薬物および各種製剤添加剤との混合物をそのまま圧縮成型して錠剤とするか、もしくは上記方法により造粒顆粒としたのち、崩壊剤、滑沢剤などを添加し圧縮成型して錠剤とすればよい。

【0048】また、芯物質として、カプセルを用いる場合には、薬物を充填した硬カプセルもしくは軟カプセルをそのまま用いればよい。

【0049】さらに、本発明の製剤においては、薬物と混合皮膜成分との相互作用を防ぐため、もしくは薬物放出開始後の放出速度を調節するために、芯物質と疎水性有機化合物-腸溶性高分子混合皮膜との間に、水溶性物質、水不溶性物質、胃溶性物質等の層を施すことも出来る。

【0050】かかる水溶性物質としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性セルロースエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の水溶性ポリビニル誘導体、ポリエチレングリコールなどのアルキレンオキシド重合体などがあげられ、水不溶性物質としては、エチルセルロースなどの水不溶性セルロースエーテル、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットRS、レーム・ファーマ製）、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットNE30D、レーム・ファーマ製）などの水不溶性アクリル酸系共重合体、硬化油などがあげられ、胃溶性物質としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどの胃溶性ポリビニル誘導体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットE、レーム・ファーマ製）などの胃溶性アクリル酸系共重合体などがあげられる。

【0051】かくして得られる本発明の製剤は、そのまま経口投与製剤として用いることができるが、芯物質として細粒もしくは顆粒を用いた場合には、得られた被覆顆粒（もしくは細粒）にさらに必要に応じ各種添加物を添加した後圧縮成型し錠剤とするか、カプセルに充填してカプセル剤とする他、種々の経口投与に適した剤形に成形することが出来る。以下に本発明を比較例、実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定さ

れるものではない。

【0052】

【実施例】実施例1

遠心流動型コーティング装置(CF、フロイント産業製)を用いて、ノンパレルー103(フロイント産業製)60gに結合剤として20重量%白糖溶液(溶媒:水-エタノール混合液(エタノール含量25重量%))を噴霧しながら、5-アミノサリチル酸200gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(グレード:LH-20、信越化学製)30gの混合物を添加してレイヤリング造粒し、素顆粒を得た。

【0053】オイドラギットL100(メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーム・ファーマ社製)8gおよびステアリン酸(雪印乳業製)8gをエタノール184gに溶解させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、素顆粒50gに噴霧コーティングし、被覆率30重量%のステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒を得た。

【0054】得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第1液(pH1.2)および第2液(pH6.8)を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図1に示した。

【0055】図1より明らかなように、第1液中では10時間以上、薬物を全く放出しないが、第2液中では2.5時間のラグタイムの後、薬物が急速に放出された。

【0056】実施例2

遠心流動型コーティング装置(CF、フロイント産業製)を用いて、ノンパレル50gに結合剤として20重量%白糖溶液(溶媒:水-エタノール混合液(エタノール含量25重量%))を噴霧しながら、テオフィリン40g、スルファサラジン(大腸到達マーカー:大腸に到達すると大腸内細菌によってスルファピリジンと5-アミノサリチル酸に分解され、スルファピリジンが直ちに吸収される)50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(グレード:LH-20、信越化学製)40g、D-マ

ンニトール200gの混合物を添加してレイヤリング造粒し、素顆粒を得た。

【0057】オイドラギットL100(レーム・ファーマ社製)24gおよびステアリン酸12gをエタノール700gに溶解させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、素顆粒50gに噴霧コーティングし、被覆率67重量%のステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒を得た。

【0058】得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第1液(pH1.2)および第2液(pH6.8)を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。

【0059】第1液中では、10時間以上薬物を全く放出しなかったが、第2液中では、図2に示した通り、約3時間のラグタイムの後、薬物が急速に放出された。

【0060】比較例1

オイドラギットL100(レーム・ファーマ社製)12.5gをエタノール225gに溶解させたのち、タルク12.5gを分散させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、実施例2で得られた素顆粒50gに噴霧コーティングし、被覆率50重量%のオイドラギットL100被覆顆粒を得た。

【0061】得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第1液(pH1.2)および第2液(pH6.8)を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。

【0062】第1液中では、10時間以上薬物を全く放出しなかったが、第2液中では、図3に示した通り、直ちに薬物が急速に放出された。

【0063】実験例1

実施例2および比較例1で得られた被覆顆粒を、絶食下、雄のビーグル犬4頭に経口投与し、テオフィリンおよび大腸到達マーカーのスルファサラジンの代謝物スルファピリジンの血中濃度推移を測定した。その結果を表1に示した。

【0064】

【表1】

表1 テオフィリンとスルファピリジンの血漿中濃度出現時間

薬物	実施例2の製剤	比較例1の製剤
テオフィリン	4.0±0.5	2.0±0.0
スルファピリジン (スルファサラジンの代謝物)	4.6±0.1	4.0±0.5

(n=4 平均±S.E.)

【0065】表1より明らかなように比較例1で得られた被覆顆粒では投与2時間後にテオフィリンが血中に現れ、さらに2時間後にスルファサラジンの代謝物スルファピリジンが観察された。このことより、顆粒は胃排出2時間後に大腸に到達することおよび、十二指腸もしくは、小腸において腸溶性顆粒からテオフィリンとスルフ

ァサラジンが放出された事が分かった。

【0066】一方、実施例2で得られた顆粒においては、経口投与後、約4~4.6時間後にテオフィリンおよびスルファサラジンがほとんど同時に血中に出現した。このことより、テオフィリンとスルファサラジンが大腸部において放出されたことがわかる。

【0067】以上の結果より、ステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒であれば薬物を腸内の特定部位に送達することが可能であることがわかった。

【0068】実施例3

遠心流動型コーティング装置(CF、フロイント産業製)を用いて、ノンパレール103(フロイント産業製)50gに結合剤として20重量%白糖溶液(溶媒:水-エタノール混合液(エタノール含量25重量%))を噴霧しながら、5-アミノサリチル酸200gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(グレード:LH-20、信越化学製)30gの混合物を添加してレイヤリング造粒し、素顆粒を得た。

【0069】オイドラギットL100(メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーム・ファーマ社製)2.5gおよびステアリン酸(雪印乳業製)2.5gをエタノール95gに溶解させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、素顆粒50gに噴霧コーティングし、被覆率30、40重量%のステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒を得た。

【0070】得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第2液(pH6.8)を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図4に示した。

【0071】図4より明らかなように、被覆率を変化させることにより、ラグタイムを調節することができる。

【0072】実施例4

実施例3において、オイドラギットL-100にかえてカルボキシメチルエチルセルロースを用いて同様に噴霧コーティングし、被覆率120、140重量%のステアリン酸-カルボキシメチルエチルセルロース混合皮膜被覆顆粒を得た。

【0073】得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第2液(pH6.8)を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図5に示した。

【0074】実施例5

実施例3において、ステアリン酸にかえてパルミチン酸を用いて同様に噴霧コーティングし、被覆率50、60重量%のパルミチン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒を得た。

【0075】得られた被覆顆粒について、日局溶出試験

法(パドル法)に従い、日局崩壊試験第2液(pH6.8)を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図6に示した。

【0076】

【発明の効果】本発明の製剤は、酸性溶液中では薬物を全く放出しないが、中性または弱塩基性溶液中では、一定時間経過後(ラグタイム)、薬物を速やかに放出するという、特異な放出挙動を示すため、ラグタイムを調節することにより、胃内のような酸性条件下では薬物を放出させずに、胃排出後、一定時間経過し、製剤が腸内の所望の部位に達すると共に速やかに薬物を放出させることができる。

【0077】したがって、本発明の製剤は、腸内の特定部位に選択的に薬物を送達することができるので、潰瘍性大腸炎やクローン病のような消化管内炎症性疾患に対する局所療法、大腸など腸内の特定部位以外では化学分解や酵素分解を受け易いペプチド性薬物や腸内での吸収部位が限定される薬物の経口投与療法などに有効である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 第1液および第2液におけるステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフ。

【図2】 第2液におけるステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒からのテオフィリンとスルファサラジンの溶出挙動を示すグラフ。

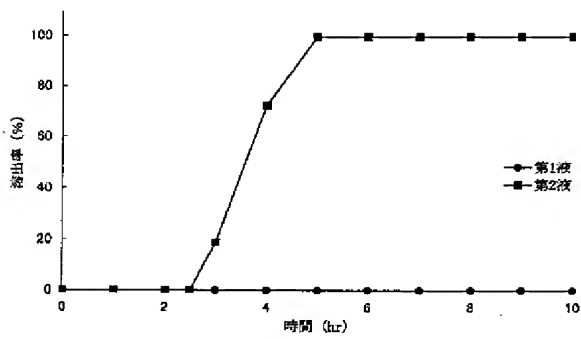
【図3】 第2液におけるオイドラギットL100被覆顆粒からのテオフィリンとスルファサラジンの溶出挙動を示すグラフ。

【図4】 第2液におけるステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒(被覆率:30、40重量%)からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフ。

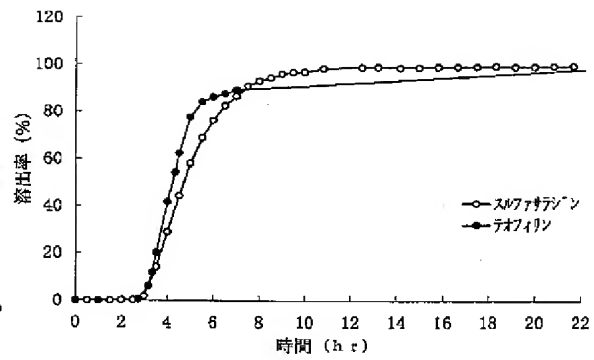
【図5】 第2液におけるステアリン酸-カルボキシメチルエチルセルロース混合皮膜被覆顆粒(被覆率:120、140重量%)からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフ。

【図6】 第2液におけるパルミチン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒(被覆率:50、60重量%)からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフ。

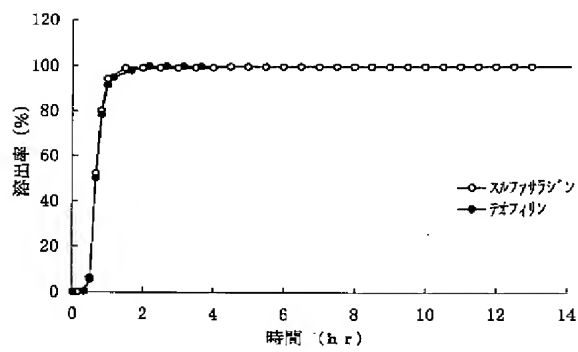
【図1】



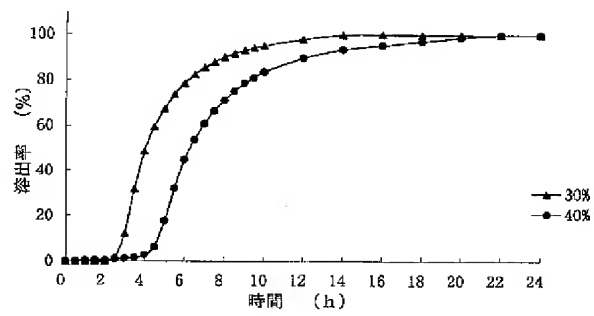
【図2】



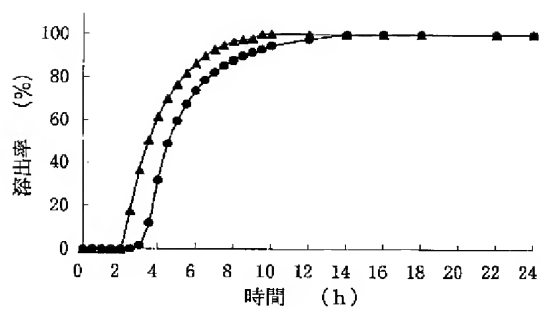
【図3】



【図4】



【図5】



【図6】

